

*Teaduspreemia pikaajalise tulemusliku teadus-
ja arendustöö eest*

Raivo Uibo



Foto: Birgit Püve

TEE TEKIB KÄIES

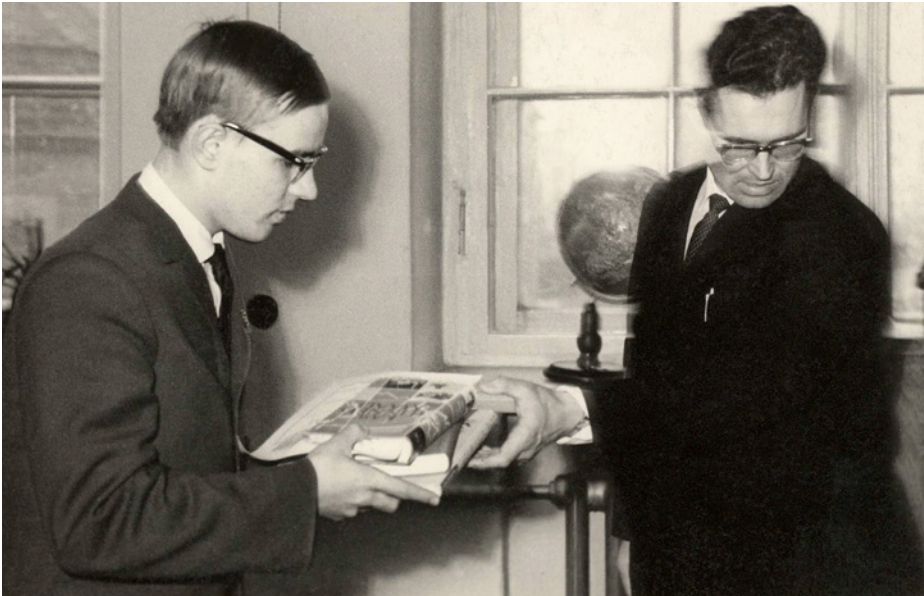
Lapsepõlvest ja kooliteest

Minu mõlemad vanemad pärinevad praegusest Kanepi vallast Lõuna-Eestist. Andmed isa eelkäijatest on paremini teada. Tema otsesed eellased olid mitmeid põlvi paiksed, tublid talupojad. Käsitöö ja muusika olid lisaks põllutööle olulisimad lisaharrastused. Mu vanaisa Paul Uiibo oli lähiringkonnas ka hinnatud tisler. Nii minu isa Malev Uiibo kui ka ema Ilse Paabo asusid pärast kohalike koolide lõpetamist õppima Tartusse, kus rajasid koos pere. Elukohaks sai sõja ajal kannatada saanud maja Tähtveres, mis oli eraldatud Tartu riikliku ülikooli töötajatele korrastamiseks ja eluruumide ehitamiseks (joonis 1). Sinna asusid elama mitmed arstid, kes olid hiljem ülikoolis minu õpetajad.

Sündisin 21. detsembril 1948. aastal esimese lapsena perre, kus mõlemad vanemad olid end pühendanud meditsiinile. Ema õppis meditsiinkoolis ja isa töötas ülikoolis arstiteaduskonna hügieenikateedris assistendina. See tõttu puutusin juba nooruses kokku arstiteaduse ning arstide ja teiste meditsiinitöötajate probleemidega, muidugi sellevõrra, kuidas ma sellest kõigest aru sain. Sageli viibisin ema ja isa töö juures. Siiani on meelde jäänud Vanemuise tänaval paiknenud hügieenikateedri laborite iseäralik lõhn. Ema töökohas – psühhoneuroloogiahaiglas – tundsin end aga alati veidi kõhedalt, sest kui läksime koos emaga mõnest sealsest ruumist läbi, suleti võtmega alati meie taga ukсед. Välja minnes tuli need jälle võtmega avada. Aga kindlust andis teadmine, et ka emal on nende uste võtmed taskus. Siiski enamiku ajast, mil ema-isa olid tööl, käisin mina lasteaias, mis asus meie kodust paari maja kaugusel. Lasteaias oli tore ja tore oli ka see, et mitmed lasteaiakaaslased tulid minuga samal ajal ka Tartu 5. keskkooli esimesse klassi. Osaga neist lõpetasin koos keskkooligi.



Joonis 1. Raivo ema Ilse ja isa Malevi süles 1949. aasta suvel. Foto: erakogu



Joonis 2. Eesti kooliõpilaste geograafiaolümpiaadil 1966. aastal auhinda vastu võtmas. Foto: erakogu

Tartu 5. keskkoolis olid entusiastlikud õpetajad, kes mõjutasid minu ja klassikaaslaste arengut ning huvide ringi väga oluliselt. Ilmselt olid just bioloogiaõpetaja Kõiva, keemiaõpetaja Vene ja geograafiaõpetaja Raik need, kes suunasid minu elu selles suunas, kuhu ma oma hilisemate õpinguaastatega välja jõudsin. Kuigi keegi meid koolis ega kodus ei sundinud, osalesime klassikaaslastega aktiivselt mitmesugustel võistlustel, nii ajalehtede kui televisiooniviktoriinidel, samuti üle-eestilistel olümpiaadidel (joonis 2).

Mitmel olümpiaadil jõudsin Eesti kümne parima hulka. Geograafias sain ühel aastal isegi esimese koha. Selle pälvisin seoses referaadiga Ladina-Ameerika muistsetest kultuuridest. Need on jäänud minu meelisobjektideks siiani. Seetõttu ei kahelnud ma korrakski selles, et kui mul peaks tekkima võimalus inkade endistele elualadele reisida, siis selle ka täide viin. Nii juhtuski 2000. aastal, mil pärast Eesti Vabariigi teaduspreemia saamist külastasin Peruud selle võrratute inka kultuurimälestistega Titicaca järve ääres, Nazca kõrbes, Cuscos, Machu Picchul jm. Kui olin jõudnud Machu Picchule, olin pettunud. Sadas vihma, mäed oli udus ja väljavaade midagi näha tundus olevat lootusetu. Aga ühtäkki vihm lakkas ja udu hajus ning tundsin end olevat nagu teisel planeedil. Seda tunnet süvendasid veel minu ja kaaslaste vihmakeebid. Tundsime end neis ehtsate astronautidena (joonis 3). Nazca kõrbes väikese lennukiga grandioosete figuraalsete jooniste kohal tiireldes laienes see tunne juba uude dimensiooni. Ilmselt ei tasu lisada, et olin nautimas oma elu ühte tipphetkedest, sest mu ammune unistus oli täitunud.



Joonis 3. Machu Picchu (2001). Foto: erakogu

Tulles tagasi kooliaastate juurde, meenuvad ka need olulised tegevused, mida minule ja mu pinginaabrile Kristjan Hallerile pakkusid meie vanemad. Osalesin mitmel isa kateedri organiseeritud ekspeditsioonil, uurimaks Tartu ümbruse veekogude puhtust, ja pinginaabri isa poolt korraldatud teadusretkedel Lõuna-Eesti põldudele. Kristjani isa professor Elmar Haller oli maaviljeluse eriteadlane, minu isa aga vee (sh joogivee) hügieeni asjatundja. Ta oli alates 1945. aastast, mil asus tööle ülikooli hügieenikateedrisse, seotud Tartu linna veevarustuse tervishoiualaste küsimustega. See on valdkond, mis jääb tervishoius sageli märkamata, kuid mille olulisus võib ootamatul kujul esile kerkida, nagu nägime mõne aja eest Saaremaal. Kõigist neist ekspeditsioonidest on jäänud meelde tõine ja sõbralik õhkkond, mida mõlema asutuse töötajad üleval hoidsid. See kõik andis meile noortele hea ettekujutuse uurimistöö olemusest ja teadustööst kui protsessist koos õnnestumiste ja ebaõnnestumistega. Saan sedalaadi ettevalmistust noorele inimesele vaid soovitada. Siis ei teki hilisemat allaandmist väiksemategi teadustöö raskuste ja eluoluliste takistuste ees.

Keskkooli lõpetasin hõbemedaliga, mistõttu pääsesin Tartu ülikooli arstiteaduskonda ühe eksamiga. Selleks oli keemiaeksam, millega mul polnud probleeme, sest tulin ju keemia eriklassist. Juba keskkooli ajal toimus osa õpetusest ülikooli laborites ja auditooriumides, mistõttu meie ettevalmistus oli väga laiapõhjaline. Ka meie õpe muudel aladel oli olnud intensiivne, mistõttu polnud ka ime, et enamik klassikaaslast otsustas jätkata õpinguid ülikoolides. Eriti populaarne oli muidugi keemia eriala.

Esimesed sammud arstiteaduses

Eelnevat arvestades valisin Tartu riikliku ülikooli (TRÜ) arstiteaduskonna edasiseks õppeks üsna loogiliselt, kuigi oli ka muid mõtteid (bioloogia oli ka üks võimalikke variante). Õpiaeg tulevaste arstide hulgas möödus mitmekülselt. Juba esimesel aastal tegelesin ka uurimistööga. Minu esimene ettekanne kaastudengitele oli vananemise geneetikast. Uurimistöö sai aga minu igapäevase elu kindlaks osaks alates kolmandast kursusest, mil hakkasin üha rohkem aega panustama tegemistele Toome sisekliinikus. Käisin seal töövarjuks. Koos kursusekaaslase Eino Sinimäega toimetasime laboris, kus dr Agu Tamme ja dr Heino Hansoni juhendamisel valmis väike uurimistöö. Seeläbi tekkisid sidemed gastroenteroloogidega, kelle hulka ma järgmistel õppeaastatel end järjest rohkem kuuluvaks lugesin. See oli väga teadmishimuline ja värvikas kooslus arstidest ja õppejõududest, mis sai soodsaks kasvupinnaseks mitmetele praegustele tunnustatud arstidele ja teadlastele. Astusin üliõpilaste teaduslikku ühingusse, kus olin mõned aastad ka sisehaiguste ringi esimees.

Et arstide töökohti oli tol ajal Tartus väga piiratud hulk, siis oli tööle asumine ülikooli mulle ainsaks arvestatavaks võimaluseks saada töökoht Tartusse. Nii asuingi tööle TRÜ meditsiini kesklaboratooriumi radioloogia sektorisse, mida juhatas dr Agu Tamm. Selle labori pinnal radionukleiidide arhiivikapist pooleteise meetri kaugusel valmis mul kandidaaditöö gastriidi immunoloogiast. Tagantjärele võib ju keegi küsida, kas see polnud tervisele ohtlik. Aga siin kehtib igipõline reegel – kui sul on võimalik kokkupuude tervist mõjutavate välisfaktoritega, siis on sul ka palju hoolikam tervisekontroll. Nii oli seal töötades vaja end pidevalt kontrollida, samuti toimus pidevalt hoolikas töökohtade monitooring võimaliku radiatsiooni osas.

Radioloogia sektoris töötamisel oli väga positiivne tõik, et oma hilisemates uuringutes oli mul võimalik kasutada radionukleiididega märgistatud reaktiive immuunrakkude tsütotoksilisuse¹ (Cr51) kui stimulatsiooni parameetrite (J125) hindamiseks. See võimaldas esimeste hulgas demonstreerida suppressorfunksiooniga lühiealiste T-rakkude² esinemist maksahaiguste puhul. Töö valmis dr Aina Javoiši ja minu ühistöö tulemusena. Doktor Javoišil oli geniaalne omadus meie laboris kasutatavaid meetodeid väga oskuslikult modifitseerida ja automatiseerida. See tekitas aga teatavaid probleeme, sest üldiselt on piisavalt

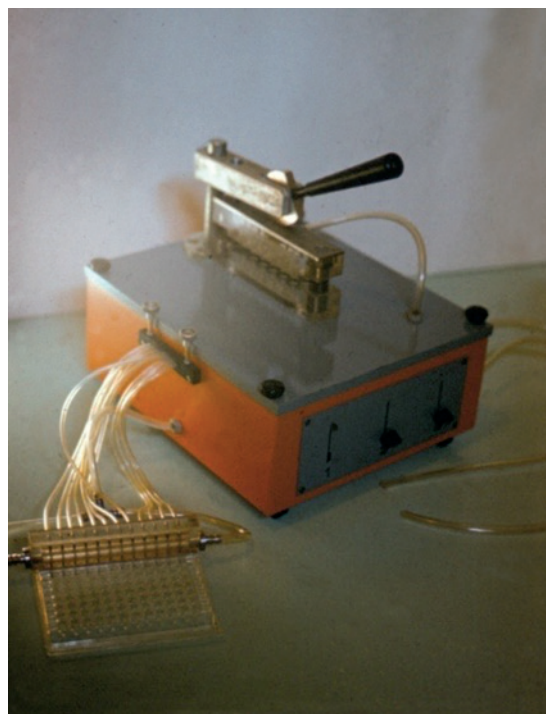
¹ Tsütotoksilisus tähendab toksilisust ehk mürgine olemist mingit sorti rakkude suhtes. Nii näiteks on metallid, kemikaalid või madude mürgid paljude rakkude jaoks toksilised – toim.

² T-rakud ehk T-lümfotsüüdid (*T-lymphocytes*) on imetajatel, sealhulgas inimesel, immuunvastuse andmises osalevate leukotsüütide rühm. Koos B-lümfotsüütidega annavad nad omandatud immuunvastuse. Täht T tähistab tüümust (ka harkelund, harknääre), milles rakud küpsevad. Leukotsüüdid ehk valgelibled (ka immuunrakud, nt vere valgelibled) on koondnimetus paljudele selgroogsete lümfi- ja immuunsüsteemi rakkudele – toim.

uurimistulemusi vaja koguda ühe standardiseeritud meetodi abil. Siiski suutsime 1985. aastal jõuda selleni, et uurimus suppressorfunktsiooniga lümfotsüütidest avaldati venekeelses ajakirjas Иммунология (Immunoloogia). See oli tol ajal üks vähestest ajakirjadest, mida tõlgiti kaanest kaaneni ja levitati ingliskeelsena ka välismaal.

Minu kandidaadiväitekiri³ valmis professor Vello Salupere juhendamisel kroonilise gastriidi (ehk mao limaskestast põletiku) immunoloogiast. See teadustöö lasus kõigis etappides minu õlgadel – alates uuritavatele kutsete saatmisest ja verevõtust professori kabinetis enne tööpäeva algust kuni immunoloogiliste uuringuteni laboris ja tulemuste statistilise analüüsini algelisel kalkulaatoril. Nii oli tavaks. Hakkasin siinmail esmakordselt kasutama antigeen-spetsiifiliste immuunreaktsioonide määramiseks leukotsüütide migratsiooni inhibeerimise testi. Testi juurutamiseks kulus mitu kuud, sest meil puudus kõik see, mis oli lääne teadlastele igapäevaselt kättesaadav – klaaskapillaarid, rakusöötmed, sobiva gaaside koostisega inkubaator, sobiv seade reaktsioonide jäädvustamiseks jms. Palju aitasid TRÜ eksperimentaaltöökoja insenerid, kelle abil valmistati meile vajalikke seadmeid, sh ka mõned automaatpipetid. Eriti tänulikud olime harvesteri (joonis 4) üle, mis võimaldas 96-kannuliselt koekultuuride plaatidelt tümidiin H3-ga inkubeeritud raku-kultuure üle kanda filtritele edasiseks töötamiseks ja analüüsiks.

Nagu uute meetodite kasutuselevõtuga ikka, peab nende sobivust esmalt hoolikalt kontrollima. Leukotsüütide migratsiooni inhibeerimise⁴ testi rakendamiseks meie laboris tuli leida uuritavad, kellest vähemalt osa oli sensibiliseeritud⁵ mingi kindla antigeeni suhtes. Nii võtsingi kontroll-eksperimentidesse uuritavateks neerusiirikuga (ehk siiratud neeruga) patsiendid, samuti isikud, kes olid



Joonis 4. TRÜ eksperimentaaltöökojas valmistatud rakukultuuride 12-kanaliline „harvester“, mis valmis minu visandite järgi. Foto: erakogu

³ NSV Liidu süsteemi teaduste kandidaadi kraadi loetakse praegu võrdseks PhD kraadiga.

⁴ Meetodika või tehnoloogia leukotsüütide liikumise aeglustamiseks või peatamiseks eksperimentaalsetes tingimustes.

⁵ Tundlikuks muutunud või muudetud – toim.

vaktsineeritud BCG-vaktsiiniga ja seetõttu sensibiliseeritud tuberkuliini suhtes. Meie testsüsteem töötas suurepäraselt, mistõttu asusime kohe määrama uuritavate verest mao kahe ehitusliku põhiosa korpuse (ehk maokeha) ja antrumi (ehk lukutikoopa) osade antigeen-fraksioonide vastaseid immuunreaktsioone. Leidsime, et gastriidihaigetel on autoimmuunreaktsioone⁶ mao mõlemas põhilises osas, nii antrumis kui korpuses paiknevate antigeenide vastu. Kinnitust sai meie hüpotees, et mao antrumi limaskestas paiknevad antigeensed struktuurid, mille vastu on gastriidiga isiku rakud sensibiliseerunud. Seeläbi võis oletada, et ka antrumiga seotud immuunreaktsioonidel on kroonilise gastriidi tekkimises etendada oluline osa. Meie hilisemad uuringud näitasid, et neis reaktsioonides osalevad valgud võivad pärineda gastriini produtseerivatest rakkudest (Uibo jt, 1990). Meie uuringutes oli suureks abiks professor J. Rehfeldilt saadud anti-kehad, mis reageerisid gastriiniga.⁷ Antikeha saime tänu professor Viktor Muti lahkele soovitusel.

Kandidaaditöö kaitsmine oli 1978. aasta juunikuus. Üks oponentidest haigestus vahetult enne kaitsmist ja kiiruga tuli leida talle asendaja. Õnneks oli professor Kuno Kõrge nõus olukorra päästma ja kaitsmine toimus ettenähtud ajal ülikooli aulas. Otsustasin ettekandes kasutada diapositiive, mis võimaldas näidata ka rakkude värvinguid. Kaitsmisnõukogu esimehele plaan ei meeldinud, aga juhendaja toetas mind ja kaitsmine toimus nii nagu planeeritud. Protseduur oli täiuslik, sest osales ka legendaarne Villem Ernits, kes tundis huvi, kuidas alkohol mõjutab gastriidi teket. Samuti oli ta töös leidnud ortograafilisi vigu tšehhi autorite tööde tsiteeringutes. Pigem olid need masinakirjutaja hooletused. Kõik tollaegsed väitekirjad vormistati kirjutusmasinal ja vaid kokkuvõtte, nn autorerefaat, valmis trükikojas. Oleksin pidanud hoolikalt kogu töö üle kontrollima.

Igapäevase teadustöö kõrval lülitusin järjest rohkem teadusseltside tegevusse. Eesti gastroenteroloogide selts oli selleks loogiline koht. Lisaks sellele liitsid mu mentorid professor Vello Salupere ja professor Kalju Villako mind Eesti-Soome gastroenteroloogide koostöögruppi (joonis 5). Seal oli mul esmakordselt võimalik esitada oma teadustulemusi ka rahvusvahelisel areenil. See oli väga kõrgetasemeline soomlaste kooslus, kus osalesid üks maailma gastroenteroloogide organisatsiooni (World Gastroenterology Organisation, WGO) juhtidest, professor Max Siurala, maohaiguste patoloogide maailmaeliiti kuuluv professor Pentti Sipponen, Soome parlamendi liige Timo Ihamäki jt. Sellest suhtest alanud kontaktid Soome arstide ja teadlastega olid väga olulised minu edasisel teadusteel.

⁶ Organismi või selle osa selline reaktsioon, mida põhjustab immuunsüsteemi rakkude ebaadekvaatne tegevus. Autoimmuunreaktsioon või -haigus tähendab seda, et inimese organism ei tunne enam oma keharakke ära ja hakkab nende hävitamiseks tootma anti-kehi – toim.

⁷ Seedimiseks vajalik hormoon, mis tekib mao limaskestas ning ergutab mao soolhappe eritumist ja lihaskesta kontraktsioone ehk kokkutõmbeid – toim.



Joonis 5. Eesti ja Soome gastroenteroloogide koostöögruppide kohtumine TRÜ rektori Arnold Koobi kabinetis. Foto: erakogu

Teaduslähetus Soome

Selles koosluses osutus eriti viljakaks edasine koostöö töögrupi patoloogi-immunoloogi professor Kai Krohniga. Professor Krohn oma teaduslike ambitsioonide ja huvide ning avatusega lõi just sellise keskkonna, millest noor teadlane unistas. Kuigi taotlus mõnepäevaseks visiidiks professor Krohni juurde Tampere rahuldati alles kaks aastat pärast dokumentide esitamist ministerruumi ametnikele, pani minu esimene teaduslähetus Soome kindla aluse edasiseks pikaajaseks koostööks. Kümnekuuline täiendus professor Krohni laboris toimus sügiskul 1978–1979 (joonis 6). Süvenesin maksahaiguste immunoloogia probleemidesse. Just hiljuti olid saksa hepatoloogid kirjeldanud maksarakkude pinnamembraanis valke, mille vastu tekivad immuunreaktsioonid kõikide maksahaiguste korral. Seetõttu võis oletada, et neil valkudel on maksahaiguste tekkes oluline roll. Minu ülesandeks sai maksa immunoloogilise kahjustuse mudeli väljatöötamine küülikutel, mis ka kenasti õnnestus. Eriti sobiv oli see haigusmudel just seetõttu, et katseloomad olid piisavalt suured, et teha neile elupuhust maksabiopsiat haiguse ajalise kulu uurimiseks. Samuti seetõttu, et saada piisavalt verd rakuimmunoloogilisteks uuringuteks eri päritolu antigeenidega. Leidsin, et kõigil katseloomadel tekkisid immuunreaktsioonid nii homoloogset



Joonis 6. Professor Kai Krohniga arutamas minu maksaimmunoloogiauuringu tulemusi. Foto: erakogu

(samaliigilist) kui ka heteroloogset (eriliigilist) päritolu antigeenide vastu. Katseloomade maksakoe histoloogilised uuringud näitasid, et siin tekkinud muutused sarnanesid just neile, mida leitakse primaarse biliaarse tsirroosi⁸ (praegu nimetatakse haigust primaarseks biliaarseks kolangiitiks) korral.

Selle uuringuga seoses külastasin Helsingi ülikooli bakterioloogia instituuti, et tutvuda ensüüm-vahendatud immunoanalüüsiga (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA), mille oli seal oma külaskäigul juurutanud dr Eva Engvall, üks ELISA meetodi esmakirjeldajatest. Helsingis käisin ka kliinilise immunoloogia laboris, kus dr Odd Wager näitas, missuguseid uusi immunoloogilisi teste saab rakendada haiguste diagnoosimiseks. Selgus, et autoantikehade määramiseks haigete veres on perspektiivne kasutada kaudset immunofluorestsentsmeetodit. Olin seda meetodit kasutanud kandidaaditöös mao limaskestast vastaste autoantikehade määramiseks. Helsingi laboris määratavate autoantikehade nimistu oli ahvatlevalt suur ja kasutus erinevates haiglates oluliselt laiem, kui oskasin seda varem ette kujutada. Polnud kahtlust – meie kliinikud vajasisid neid uuringuid.

⁸ Teadmata põhjusel tekkiv, väga harva esinev ning pidevalt süvenev autoimmuunhaigus. Mingil ebaselgel põhjusel ei tunne organism oma väikeste sapiteede rakke ära, peab neid võõraiks ning toodab nende „võõraste“ hävitamiseks immuunreaktsioone. Tekib väikeste sapiteede põletik, mis viib lõpuks maksatsirroosi ehk sidekoestumiseni. Tsirroos on üldiselt kogu organi haarav pöördumatu kudede struktuurimuutus, tavaliselt haiguse lõppfaasis, millele on iseloomulik rakkude hävimine ja organi sidekoestumine – toim.

Reaalne elu teeb korrektiive

Asusin kohe pärast Soomest naasmist otsima võimalusi nende antikehade määramiseks Tartus. Perspektiivid olid muidugi üsna nigelad. Külmutusmikrotoom oli kohmakas selleks, et saada sobiva kvaliteediga krüolõike. Fluorestsentsmikroskoobil puudus võimalus epiilluminaatsiooniga uuringuteks, mistõttu antikehade reaktsiooni eristamine mittespetsiifilisest reaktsioonist oli väga vaevarikas. Teatud kogemuse tekkimise järel võisime siiski meie uuringute tulemusi pakkuda kliinikule, eeskätt just Toome sisekliiniku arstidele. Uue testsüsteemi juurutamisele kulus kaks ja pool aastat. See oli tollaegne reaalsus. Seetõttu polnud ka ime, et maksakoe vastaste autoantikehade testide juurutamine võttis rohkelt aega. Ehitasime koos laborikaaslastega TRÜ ehitusmeeste toel Toome sisekliiniku keldrisse külmuuri, kus antigeenide eraldamiseks maksakoest sai teha vajalikke protseduure. Ise tootsime ka muid kvaliteetseid immunoreaktiive, näiteks fluorestseini-isotiotsüanaadiga või alkaalse (ehk aluselise) fosfataasiga märgistatud antikehi. Seetõttu saime tagada uuringutes väga hea kvaliteedi, mida Moskvas ja mujal toodetud preparaatidega polnud võimalik saada. Meile olid suureks abiks Tartu ümbruse sovhooside töötajad, kelle hoole all olid kasvanud meie katsetest osa võtnud loomad.

Oli muidugi ka tagasilööke. Kõige kurioossemaks sai hilisem juhtum meie laboris Toome sisekliiniku keldris. Minu doktorant oli vivaariumist toonud meie laborisse hiired, keda oli mitme kuu jooksul immuniseeritud maksakoe autoantigeenidega, et nende abiga saada monokloonseid antikehi nende autoantigeenide vastu. Ta pidi alustama töödega hommikul. Öösel oli aga juhtunud see, mida ei osanud keegi oodata. Haistes hiire lõhna, oli avatud ventilatsioonitava kaudu meie laboriruumi pugunud kass, kes arusaadavalt soovis hiiri puurist kätte saada. Kuidas kass hiirte puuri laborilaualt maha sai ja puuri ukse avas, jäi meile selgusetuks. Küll aga nägime hommikul laborisse tulles, et kõik hiired olid maha murtud ja meie monokloonsete antikehade produktsioonile seega punkt pandud. Ka nii võib mõni eksperiment lõppeda, kui kõiki detaile pole piisavalt läbi mõeldud.

Tänu Eesti-Soome gastroenteroloogide ühistele uurimisprojektidele tekkis 1980. aastal taas plaan taotleda haridusministeeriumist võimalust mõnekuuliseks teadustöök professor Krohni laboris. Teemaks gastriidi immunoloogia. Eesmärk oli saada täiendavat kinnitust hüpoteesile, et mao antrumiosa isoleeritud gastriidi korral esinevad haigetel sellele lokaliseerimisele iseloomulikud antikehad. Minu tööd kinnitasidki brittide algset leidu antrum-spetsiifiliste autoantikehade olemasolust. Testimiseks kasutasin uudset avidin-biotiin-komplekside meetodit, mis võib olla kuni 100 korda tundlikum kui tavaline immunohistokeemiline analüüs.

Lähetus oli sedavõrd lühiajaline, et osa töid jäi Tamperele lõpetamata. Pidin kõik poolikud tööprotokollid koos kemikaalidega mitme pakina Eestisse kaasa

võtma. Õnneks oli regulaarne laevühendus Helsingi ja Tallinna vahel juba mõnda aega käigus. Reis Soomest koju tundus üsna väikese ettevõtmisena. Aga nõukogude piirivalve oli mind ja minu pakke aegsasti tähele pannud ja asus mind sihiteadlikult puistama. Midagi neid huvitavat leidmata, võtsid nad tähelepanu alla minu laboriprotokollid ja teaduskirjandusest tehtud kserokoopiad. Pidin mind ümbritsenud soldatitele ja nende ülemustele vene keeles selgitama oma eksperimentide sisu ning tegema soome- ja ingliskeelsetest tekstidest ülevaateid. See oli esimene kord, kui mul oli võimalus laiemale üldsusele lihtsas keeles seletada oma teadustööd. Uskumatu, kuidas neil jätkus minutite viisi kannatust (kohustust?) mind kuulata. Ma ei jätnud oma selgitustöös kõrvale ka võimalust bravuuritseda gastriidiuuringute olulisuse üle nõukogude tervishoiusüsteemis. Oli igatahes meeldejääv sündmus. Aga oleks võinud lõppeda ka nii, et kogu teaduslik toodang ja tööks vajalikud kemikaalid oleks konfiskeeritud. Ühel korral oleks see hilisemal teadusreisil peaaegu juhtunud, kui vaatamata ametlikele dokumentidele kogutud biomaterjalide iseloomu ja tähenduse kohta oleks minu teaduslik pagas jäänud piirivalve valdusse.

Võimalused teadustöökä vältis maistes laborites avarduvad

Üks küsimus ei andnud mulle jätkuvalt rahu. Nimelt: mis on autoimmuunse hepatiidi⁹ puhuse kahjustuse puhul esmaseks märklaudantigeeniks e millest saab alguse põletikuline protsess maksakoes. Et 1980-ndate keskel olid tekkinud teadlasvahetuste võimalused Nõukogude Liidu ja Austraalia vahel, taotlesin võimalust minna teadustööle Melbourne'i. Seal asub Walter ja Eliza Halli meditsiiniuuringute instituut (Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research), kus tol ajal töötas dr Ian R. Mackay, hilisem professor. Dr Mackay oli väga kuulus oma kliinilise suunitlusega immunoloogialaste tööde poolest. Ta oli esmakordselt kirjeldanud autoimmuunse hepatiidi puhuseid immuunreaktsioone, tegelnud põhjalikult autoimmuunse gastriidi ja pernitsioosse aneemiaga,¹⁰ samuti mitmete teiste autoimmuunhaigustega. Aga siis, kui kõik vajalikud dokumendid olid sõiduks valmis, oli dr Mackay siirdunud Monashi ülikooli juhtima uut uurimisrühma sealses molekulaarse ja kliinilise meditsiini keskus. Seetõttu oli minulgi pärast Melbourne'i saabumist võimalus asuda sisustama uut laborit. See oli igati huvitav kogemus just seetõttu, et siin ei otsitud tingimata võimalusi uute aparatuuride hankimiseks, pigem püüti rakendada olemasolevat aparatuuri uutel eesmärkidel. Näen siin mõningaid erinevusi meie teadusaparatuuri hankimise strateegias. Orienteerume sageli ainult uuele selle asemel, et maksimaalselt kasutada olemasolevat, võib-olla veidi väiksemate võimalustega taristut, seda aga modifitseerides.

⁹ Autoimmuunreaktsiooni(de)st tingitud maksakoe rakkude põletik – toim.

¹⁰ Kehveresuse vorm, mis on tingitud nn sisemise faktori puudusest, mis on vajalik vitamiini B12 imendumiseks seedetraktis – toim.

Mõnekuulise Austraalias viibimise vältel 1988. aastal tutvusin dr Mackay toetusel mitmete suurepärase teadlaste ja huvitavate inimestega nii Mannix College's, Monashi, Queenslandi, Perthi kui ka Melbourne'i ülikoolides. Mitmetega, keda olin tsiteerinud oma varasemates teadustöodes, ja mitmetega, kelle tähendus immunoloogias alles ootas oma hiilgeaega. Viimastest võiks esile tuua just patoloog John Kerri, kes ühena esimestest kirjeldas programmeeritud rakusurma – apoptoosi – tähendust ja olemust patoloogias. Käesoleval ajal on apoptoos üks olulisemaid mehhanisme immuunrakkude elutsükli mõistmisel.

Nagu öeldud, oli mul plaan dr Ian Mackay töögrupis osaledes leida maksakoes peituv struktuur, mille vastu tekkivad immuunreaktsioonid on otsustavad autoimmuunse hepatiidi tekkel. Leidsin küll mitmeid (eeskätt glükolüütilisi) ensüüme, mille vastu olid haigetel tekkinud immuunreaktsioonid, kuid nende tekkepõhjuseks näis ikkagi olevat maksakahjustus ise. Seega olid minu leitud reaktsioonid hoopis maksakahjustusest tingitud, mitte selle põhjuseks. Aga see uuring viis mind uuele rajale. Enne mind oli dr Mackay laboris viibinud enda loometöök või täiendamiseks mõeldud ning regulaarsetest tööülesannetest vabal perioodil (nn *sabbatical*'il) professor Eric Gershwin USA-st, kes oli just enne seda avastanud maksa teise autoimmuunhaiguse – primaarse biliaarse tsirroosi (nüüdse nimega primaarse biliaarse kolangiidi, vt joonealust märkust ülal) korral esinevate immuunreaktsioonide märklaudmolekuli, milleks osutus püruvaadi dehüdrogenaasi kompleks.¹¹ Nähes, et varem planeeritud uuringud ei olnud edukad, asusin tegelema selle autoimmuunhaigusega. Olulise leiuna õnnestus mul koos kaaslastega näidata, et primaarse biliaarse tsirroosi haigetelt eraldatud autoantikehad inhibeerivad autoantigeense ensüümi aktiivsust, samal ajal kui loomade immuniseerimisel saadud antikehadel sellist toimet polnud. Seega oli autoantikehade teke seotud ensüümi aktiivtsentrumiga. See viis loogiliselt mõttele, kas mitte maksakoe sapikapillaaride ensüüm ei erine oma ehituselt vastavast ensüümist teistes kudedes, olles seetõttu primaarse biliaarse tsirroosi puhuse koekahjustuse tekkega vahetult seotud. Selle küsimuse lahendamisel oli abiks professor Gershwini cDNA¹² kloonimise meetod, mille ta oli oma töödes autoantigeenide iseloomustamiseks kasutusele võtnud. Minu uuringu tulemus näitas, et märklaudmolekul maksakoes ei erine sellest, mis oli varem teada. Kuigi need tulemused jäid avaldamata, oli sellel laboratoorsel meetodil otsustav tähendus minu edasistes töödes, millel peatun allpool.

Austraaliast naasmise järel kogesin, missugused suured muutused olid vahepeal Eestis toimunud. Olin küll Austraalia kohalikus televisioonis näinud uudiseid Balti riikides toimunud sündmustest, mida pidin sageli kaastöötajatele kommenteerima. Seega – saabusin Eestisse tagasi väga sobival ajal. Meil hakkas

¹¹ Rakusiseses energiatootmise organellis ehk mitokondris toimuvate protsesside koostisosa – toim.

¹² Nn komplementaarse DNA, ingl *complementary DNA* – toim.



Joonis 7. Kaitsmisjärgne pidulik koosviibimine (vasakult: oponent dr Ewert Linder, õnnelik värske doktor, rahulolev juhendaja professor Kai Krohn). Foto: erakogu

külas käima rohkelt immunolooge piiri tagant. Suhted varasemate sõpradega tugevnesid veelgi. Välissõitude organiseerimine ja piiriületamise load polnud enam probleemiks. Aga varasemast säilisid akadeemilises elus ikka veel olulised piirangud. Minu jaoks oli üheks tähtsamaks piiratud võimalus immunoloogiaalase doktoritöö¹³ kaitsmisel. Sellistele töödele oli Nõukogude Liidus vaid kolm kaitsmisnõukogu, mis muutis kaitsmisplaanid üsna keeruliseks, kuigi olin juba teinud rohkelt vastavaid ettevalmistusi – avaldasin oma tulemusi Nõukogude Liidu kesketes teadusajakirjades, käisin sageli esinemas siinsetel konverentsidel. Ühel järjekordsel Soome-visitil tuli professor Kai Krohn välja küsimusega, kas ma sooviks kaitsta oma doktoritöö Tampere ülikoolis. Tartus suhtus sellesse ettepanekusse positiivselt nii teaduskond kui ka ülikool. 1990. aasta maikuu kaitsesingi doktoriväitekirja Tampere ülikoolis. Vastavalt tole aja Soome seadustele sain doktorikraadi arstiteaduse ja kirurgia alal. Promotsioon oli selle aja sündmuse erilisele vastavalt väga pidulik. Üritustel osalesid minu Eesti-poolsed mentorid professor Vello Salupere ja professor Kaljo Villako ja nii Tartu ülikooli rektor professor Jüri Kärner kui ka Tampere ülikooli rektor professor Tarmo Pukkila. Rektorid allkirjastasid samal päeval ka Tartu ja Tampere ülikoolide vahelise koostöölepingu. Mõne aasta jooksul olin mina selle lepingu Tartu ülikooli poolseks ellurakendajaks. Järgnes lustakas pidu, mille korraldamise eest kandis hoolt professor Kai Krohn (joonis 7). Soome sild oli saanud järjekordse tugisamba.

¹³ Mõeldud on NSV Liidu teadussüsteemi doktorikraadi, mis üldiselt kaitsti paarkümmend aastat pärast teaduste kandidaadi kraadi omandamist ja mille aluseks oli uue teadusharu loomine – toim.

Doktoritöö põhines minu Tartus ja Tamperes tehtud mao- ja maksahaiguste immunoloogiaalaste uuringute tulemustel. Maksahaiguste immuunuuringutest, kus oli kesksel kohal Soomest pärit ELISA meetod, kaitses Moskvas kandidaadiväitekirja minu esimene juhendatav, praegune Tartu ülikooli arstiteaduskonna laborimeditsiini professor Kalle Kisand. Nii tema kui ka kaasprofessor Tamara Vorobjova, kelle töö mao limaskesta immunoloogiast oli valminud samuti minu laboris, olid saanud minu lähedasteks kolleegideks 1980-ndatel. Paljud uurimused valmisid koostöös Tartu gastroenteroloogidega. Selle koostöö tulemusena sai meie ühine teaduskollektiiv 1994. aastal Eesti teaduspreemia, eeskätt just tööde eest kroonilise gastriidi alal. Siin olid tähelepanu väärivaimad just need tööd, mille olime teinud koos dotsent (hilisema professori) Heidi-Ingrid Maarooši ja professor Kaljo Villakoga *Helicobacter pylori* ja gastriidi seoste alal.

Planeerimata avastus

Vahepeal oli aga minu teadustöodes üks väga oluline periood, mil õnnestus tänu professor Kai Krohni ja Soome kaastöölistele saavutada seda, millest ei osanud unistadagi. Kuigi suund, mille valisin, oli just see, millest võis siiski midagi loota. Omades oskusi autoantigeenide kloonimiseks cDNA ekspressiooni raamatukogudest, olid mul olemas head eeldused uute autoantigeenide avastamiseks. Et 1980-ndate keskel polnud teada, milliste molekulidega reageerivad mao limaskesta vastased autoantikehad, siis otsustasin taotlema raha mao autoantigeenide kloonimiseks ühelt Soome fondilt. Sain, aga ootamatult selgus just positiivse grandiraha otsuse järel, et teadlaste grupp Uppsalast oli mao autoimmuunreaktsioonide märklaudantigeeni biokeemiliste meetoditega eraldanud ja põhjalikult kirjeldanud. Ja sedavõrd veenvalt, et polnud mõtet seda tööd korrata. Olin nõutu, aga professor Krohn tuli mõttele, et võiksin asuda ühte teist ammust teadusküsimust lahendama, nimelt mis on autoantigeeniks steroide tootvates endokriinorganites I tüüpi polüendokrinopaatiatega¹⁴ haigetel. Soomes on see haigus tuntud APECED-i nime all. Tema ja lastearst professor Jaakko Perheentupa oli neid patsiente uurinud aastaid ja kogunud neilt vereseerumeid, mida võis kasutada teadusuuringuteks. Tampereast saadud vered saidki minu uuringute objektiks. Peagi eraldasid esimesed *E. coli* kloonid, mille kaudu sai toota valke, millega reageerisid patsientide vereseerumid. Pärast rakukloonide DNA sekveneerimist selgus loogilise üllatusena, et uuritud autoantikehade märklaudantigeeniks on tsütokroom P450 17 α -hüdroksülaas – ensüüm, mis on kesksel kohal steroidhormoonide produktsiooniahelas. Artikkel avaldati ajakirjas Lancet koos toimetuseartikliga, mis rõhutas avastuse tähendust eelseisvate uuringute perspektiivis. Tõepoolest, leidsime üsna pea, et ka teised steroidhormoonide produktsioonis kesksel kohal seisvad ensüümid on autoimmuunreaktsioonide märklauaks.

¹⁴ Inglise keeles: *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*, pärlilik nn AIRE geeni defektist tulenev autoimmuunhaigus, mis avaldub lapse- või noorukieas ning ründab üheaegselt mitmeid organeid – toim.

Tampere arenes viljakas koostöö Tartust siia tööle asunud Pärt Petersoniga (nüüdne akadeemik ja molekulaarimmunoloogia professor Tartu ülikoolis). Publitseerisime Addisoni tõvest ja I tüüpi autoimmuunsest polüendokrinopaatia sündroomist tosinkond artiklit, millest kindlasti esimest, st Lancetis ilmunut tuleb pidada kõige väärtuslikumaks. Erinevalt minust jätkus Pärt Petersoni uurimistöö I tüüpi polüendokrinopaatia süvamehhanismide uurimise suunas, mis tõi talle edu laiapõhjalises uurijate grupis, mis esmakordselt kirjeldas selle monogeense haiguse geeni ehk AIRE (*autoimmune regulator*) geeni.

Tampere ja mujal Soomes loodud erialaste suhete toel laienesid ka võimalused autoimmuunhaiguste diagnostika meetodite rakendamiseks Eestis. Nii lõi 1993. aastal alanud koostöö Sheffieldi teadlastega Tartus võimaluse osaleda Ühendkuningriigi riikliku kvaliteedihindamise teenistuse (UK National External Quality Assessment Service, UK NEQAS) autoantikehade väliskontrolli süsteemis, mis oli vältimatu autoimmuunhaiguste serodiagnostika¹⁵ kvaliteedi tagamisel. Hiljem on lisandunud ka diabeediga assotsieeruvate autoantikehade määramise kvaliteeti jälgivad ülemaailmsed programmid DASP (Diabetes Autoantibody Standardization Program) ja IASP (Islet Autoantibody Standardization Program), kus meie labor hakkas osalema. Lisandus ka Euroopa autoimmuunhaiguste standardiseerimise initsiatiiv (European Autoimmunity Standardisation Initiative, EASI), mis koordineerib kliiniliselt oluliste autoantikehade testide rakendamist Euroopas ja annab soovitusi uute testide kasutuselevõtuks. Kahtlemata on osavõtt neist töögruppidest nõudnud palju lisaaega, kuid samas on see väga oluline, et tagada laboratoorsete kliiniliste autoimmuunsuse uuringute kvaliteet. Sama puudutab ka *in vitro* diagnostika töögruppi Euroopa eriarstide organisatsioone ühendavas Biomed Alliance'is.

Väga vajalikuks osutus mulle Taani riikliku seerumiinstituudi külastus. See andis väga hea ettekujutuse immunoloogilisi uuringuid tegeva asutuse tööde organiseerimise põhimõttest, samuti sellest, kuidas tagada efektiivne side uuringute tellijatega haiglates. Sealse autoimmuunsuse labori juhataja dr Allan Wiik külastas korduvalt ka Tartut, kus aitas meil korraldada autoimmuunsuse diagnostika seminare. Tema teadmistele ja lahkele vastuvõtule toetudes saime dr Kaja Metsküla ja dr Mai Otsa (nüüdse professor Mai Rosenbergi) abiga Tartus töösse rakendada neutrofiilide tsütoplasma vastaste autoantikehade (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA) määramise testid. Need autoantikehad olid hõivanud keskse positsiooni vaskuliitide (ehk veresoonepõletike) diagnostikas, kuid nende määramismeetodid tekitasid enamikus maailma laborites probleeme oma keerukuse tõttu. Meile tuli appi dr Allan Wiik. Sellest kogemusest arenes välja ka oluline osa dr Mai Otsa (Rosenberg) doktoritööst. Pole kahtlust, et ka Taanis omandatul oli dr Mai Rosenbergi edenemises professoriks kindlasti oluline osa.

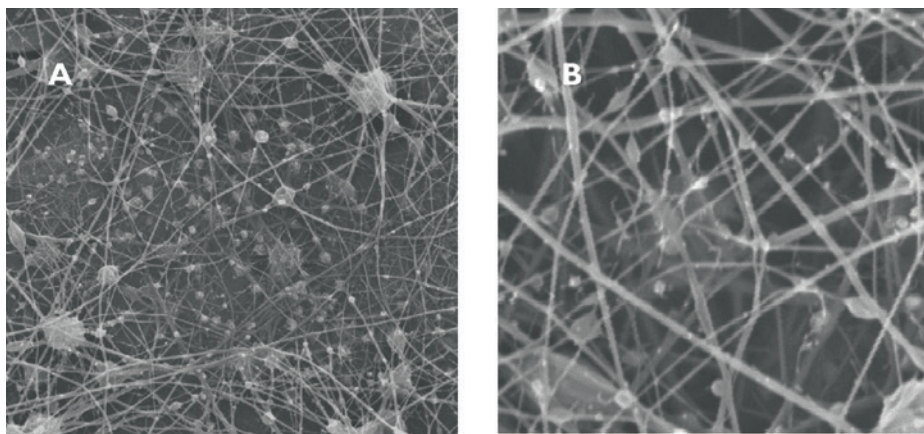
¹⁵ Haiguste diagnoosimine vereseerumist ja teistest kehavedelikest – toim.

Tol ajal külastasid paljud meie labori teadlased muidki välismaiseid teaduskeskusi. Pikema aja jooksul olid teadustööl Uppsala ülikoolis professor Olle Kämpe laboris Kai ja Kalle Kisand. Mõlemad on nüüd Tartu ülikoolis professorid. Mul on eriti hea meel selle üle, et oma väitekirjad tegid nad minu juhatatavas laboris just maksahaiguste immuunmehhanismidest.

Neil aegadel oli meil üldse väga tihe suhtlus kolleegidega välismaal. Selleks leidsid mitmeid teadustööde rahaliste toetuste allikaid, mida me ka efektiivselt kasutasime. Eriti soodsalt mõjus 2001. aastal meie uurimisgrupi kuulumine ühte Eesti teaduse tippkeskuse – molekulaarse ja kliinilise meditsiini tippkeskuse. 2003. aastal pälvis see ka Euroopa Liidu Kesk- ja Ida-Euroopa teaduse tippkeskuse nimetuse. Olin neil aastatel tippkeskuse juht. See oli üsna oluline lisaülesanne. Tänu abilistele sujus keskuse töö kenasti. Tippkeskus oli äärmiselt oluline noortele, sest võimaldas paindlikult organiseerida välislaborite külastusi tööks vajalike uurimismetoodikate omandamiseks. See lõi ka administratiivtööle emotsionaalselt olulise positiivse tausta. Sel ajal töötas meie teadusgruppides ka mitmeid külalisteadureid.

Teaduskoostöö immunoloogia piirialadel

Järk-järgult muutus minu juhendatavate doktoriväitekirjade temaatika mitmekesisemaks. Eriti hea meel on selle üle, et üks töö käsitles meie ja Tartu ülikooli farmaatsia instituudi ühistööd lõhevalkudel põhineva haavaliimi immunoloogilistest omadustest. See Ivo Laidmäe doktoritöö oli oluline nurgakivi meie ühisuuringutele Harvardi ülikooli ja hiljem Pennsylvania ülikooli teadlaste grupiga, mida juhatab professor Paul Janmey. Koostöö professor Janmeyga tõi meie laborisse uue dimensiooni, mis põhines biofüüsika ja rakubioloogia



Joonis 8. Koekultuurides kasutamiseks loodud lõhe fibrinogeenist elektrospektrometria abil valmistatud fiibermatid kuvatuna skaneeriva elektronmikroskoobi abil (suurendused: A – 3000 ×; B – 10 000 ×). Foto: erakogu

uusimatel arengutel. Hakkasime oma teadustöodes kaasprofessor Ivo Laidmäe abil kultiveerima rakke elektrosppinnimise teel saadud matriitsidel, mis parandas oluliselt rakkude kasvutingimusi (joonis 8). Professor Janmey visiidid Tartusse olid alati oodatud. Meie ühised arutlused andsid rohkelt võimalusi edasiste tööde planeerimiseks. Selle tööga seoses saime ka oma esimese patendi.

Seoses endokriinorganite ja eriti reproduktiivsete kudede uuringutega, mis said esmatõuke Tampereist, laienes nende uuringute ring ka Tartus. Olulisimaks eesmärgiks sai vajadus välja selgitada, kui võrd on infertiilsuse¹⁶ põhjuseks immunoloogilised mehhanismid. Meie juurde doktorantuuri asunud dr Kadri Haller-Kikkatalo doktoritöö tulemused näitasid veenvalt, et real autoantikehadel, eeskätt just folliikuleid stimuleeriva hormooniga (FSH-ga) reageerivatel autoantikehadel on naiste fertiilsust mõjutav toime. Sel perioodil oli meie labori teadustöö suures osas seotud reproduktiivmeditsiiniga. Teema olulisus on ilmselge, arvestades lasteta abielupaaride suhteliselt suurt hulka nii meil kui ka mujal. Meie uurimistöö oli suunatud lisaks naistel esineva fertiilsuse selgitamisele ka meeste viljatusele. Siin oli meil väga hea koostöö nii Tartu ülikooli naistekliiniku (professor Helle Karro) kui reproduktiivmeditsiini teadus- ja arenduskeskusega (professor Andres Salumets).

Diabeedi ja tsöliaakia immunoloogia väljakutsed

2000-ndate algul intensiivistus meie uurimisgrupi diabeedi ehk suhkurtõvega seonduv uurimistöö. Eestvedajaks oli dr Tarvo Rajasalu, kellel valmis minu ja Ulmi ülikooli professori Bernhard Böhmi laborites doktoritöö 1. tüüpi diabeedi immunoloogiast. Töö käigus võtsime järjepanu kasutusele pankreasega reageerivate autoantikehade testid, mis tõestasid peagi oma vajalikkust igapäevases arstitöös. Nende testide tööle rakendamisel meie laboris oli suureks abiks professor Åke Lernmark Washingtoni ülikoolist. Tema oli kirjeldanud esmakordselt glutamaadi dekarboksülaasi vastaseid autoantikehi, mis on jäänud siiani kesksedeks biomarkeriteks erinevate diabeedivormide iseloomustamisel.

Pärast USA-st Euroopasse siirdumist töötas professor Lernmark Lundi ülikoolis. Ta organiseeris Malmös asuva kliiniliste uuringute keskuse Clinical Research Centeri juurde laste diabeedi ja tsöliaakia labori. Mul oli võimalus 2008. aastal pool aastat töötada seal külalisprofessorina. See oli väga oluline ajajärk, kus jätkus aega nii laboritööks kui ka diabeediuuringute sõlmküsimuste üle mõtisklemiseks. Kirjutasime koos professor Lernmarkiga ülevaate diabeedipuhuste autoantikehade kliinilisest tähendusest (Uibo, Lernmark, 2008), mida pean siiani üheks oma parimatest ülevaateartiklitest. Professor Lernmark on jäänud minu oluliseks teaduspartneriks tänase päevani (joonis 9).

¹⁶ Laiemas tähenduses mõeldakse selle alla lastetust üldisemalt ehk mehe sigimisvõimetust või naise võimetust rasestuda või võimetust rasedust lõpuni kanda; kitsamas mõttes ainult viimast.

Neil aegadel tekkis mul diabeedi immunoloogia uurijate hulgas rohkelt tuttavaid. Kõige tihedamad sidemed kujunesid põhjanaabritega. Professor Mikael Knip Helsingi ülikoolist oli selleks ajaks, kui mina temaga lähemalt tutvusin, ülemaailmselt tunnustatud 1. tüüpi diabeedi uurija. Tema ja kaastööliste edu põhjuseks oli soomlaste põhimõttekindel strateegia 1. tüüpi diabeedi juhtude varajasel avastamisel. Kasutades kombineeritult teste inimese leukotsüütide antigeenide (*human leukocyte antigen*, HLA) ja diabeediga assotsieeruvate autoantikehade määramiseks väikelastel, hakati avastama diabeedijuhte nende varajases staadiumis. Nõnda oli võimalik vältida diagnoosimata diabeedist tingitud raskeid tüsistusi väikelastel. Nüüdseks on vastavat strateegiat rakendatud nii mujal Euroopas kui ka Põhja-Ameerikas. Märkimisväärne, et 2023. aasta septembrist on Itaalia lastel vastavate autoantikehade uuringud seadusega sätestatud (Couzin-Frankel, 2024). Tahaks väga loota, et see põhimõte jõuab kunagi ka meie tervishoiusüsteemi. Koos tsöliaakia¹⁷ seroloogilise sõeltestimisega on diabeediga assotsieeruvate autoantikehade uuringud heaks näiteks sellest, mida võib immunoloogia meditsiinile pakkuda. Lisaks juba suurepärasele saavutustele haiguste ennetamiseks vaktsineerimise kaudu ja kasvajate ravi tõhususe alal.



Joonis 9. Professor Åke Lernmark külalisena Tartus (2007).
Foto: erakogu

Mõlemad lapsea kõige sagedasemad autoimmuunhaigused, 1. tüüpi diabeet ja tsöliaakia on olnud minu enda ja minu juhataitava uurimisgrupi keskseteks uurimisvaldkondadeks. Seda on toetanud lisaks rahvusvahelisele koostööle ka Tartu ülikooli lastekliiniku arstid ja teadlased professor Vallo Tillmann, kaasproua Oivi Uibo, dr Aleksandr Peet jt. Lastekliiniku ja väliskollegide koostöö tulemusena analüüsisime võrdlevalt tsöliaakia teket Eesti ja Soome lastel Euroopa

¹⁷ Eluaegne autoimmuunne geneetiliselt eelsoodumusega haigus. Ainsaks raviks on kogu elu kestev range gluteenivaba dieet – toim.

Liidu projekti DIABIMMUNE¹⁸ raames, millest valmis möödunud aastal ka dr Kärt Simre väitekiri. Töös leidis kinnitust meie grupi varasematest doktoritöödest (Oivi Uibo, 1994; Krista Ress, 2014) esile kerkinud arvamus, et Eestis on tsöliaakia harvem kui Põhjamaades. Püüdsime sellel materjalil leida mikrobioloogilisi erinevusi jm põhjuseid, kuid selleks jäi uuritavate hulk väikeseks. Küll aga leidsime oma teises uuringus, et tsöliaakia tekkes võib olla oluline koht enteroviirusinfektsioonidel, nagu olime seda varem näidanud diabeedi korral teise Euroopa-ülese, nn INCO-Copernicuse skeemist rahastatud koostööprojekti raames. Neis töödes oli oluline roll Tampere ülikooli professoril Heikki Hyötyl, kellega meil oli haakuvaid teadushuviseid juba 1980-ndatel. Nimelt tõestasime, et mumpsi põdemine kutsub lastel ajutiselt esile pankrease saarekeste vastaste autoantikehade tekke. Mumpsiviirus kui üks võimalikke 1. tüübi diabeedi puhuse autoimmuunse kahjustuse käimalükkaja on siiani üheks kandidaadiks. Seoses efektiivse vaksineerimisega ei ole mumps enam probleem, kuigi aeg-ajalt on esinenud mumpsi haigestumist väikesel hulgal ja vaksineerimata inimeste puhul.

Esimese tüübi diabeedi ja tsöliaakia tekkemehhanismid on lõplikult välja selgitamata. Ikka ja jälle tuuakse vastavates teadusfoorumites esile fakte, mis näitavad, et siiani on püütud nende haiguste tekkemehhanisme selgitada uuringutega, mille hüpoteesid pole piisavalt relevantseid. Ehk klassikalisele karikatuurile tuginedes: me otsime öösel kadunud võtit laternaposti ümbrusest valgusvihust, mitte aga

kaugemalt, pimedusest väljastpoolt valgusvihku (joonis 10). See on tuntud kui *streetlight*-metafoor protsessile, mis käsitleb ignorantsest teadmiste hankimisel. Seetõttu oleme oma töögrupis püüdnud leida uusi teaduslikke läheneviise. Viimastel aastatel oleme uuringute objektiks võtnud normaalse mikrofloora, seega mittepatoogeensed mikroobid, mis satuvad meie organismi väliskeskkonnast ja millele meie immuunsüsteem reageerib. Oleme neid uuringuid teinud seoses



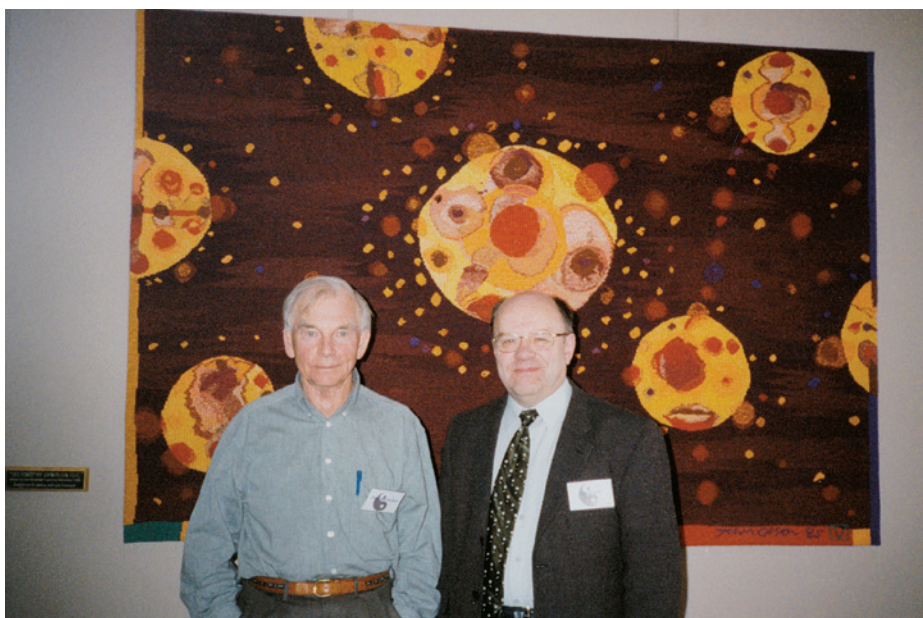
Joonis 10. „Streetlight“. Allikas: <https://sketchplanations.com/looking-under-the-lampost>

¹⁸ <https://diabimmune.broadinstitute.org/diabimmune>

Euroopa Liidu uurimisgrandiga HEDIMED,¹⁹ mida kureerib Tampere ülikool ja professor Heikki Hyöty. See uuring on võimaldanud meil diabeedile läheneda veidi teise nurga alt, uurides noorte naiste ja neile sündinud laste immuunsüsteemi suhteid ja tähendust immuunvahendatud haiguste, eeskätt allergia ja autoimmuunhaiguste tekkes. Uuringutes on olnud oluline osa nii Tartu ülikooli naiste- ja lastekliiniku arstidel kui ka kõigil minu labori töötajatel ja doktorantidel. Viimasel ajal oleme eriti panustanud rasedusaegse diabeedi immunoloogiliste muutuste uuringutele. Siin on oluline osa täita meil doktoritöö kaitsnud Aili Tagomal. Teema on äärmiselt aktuaalne, sest nii nagu teisedki diabeedivormid, on ka rasedusaegne diabeet kogu maailmas sagenemas.

Immunoloogide ja allergoloogide seltsist rahvusvaheliste ülesanneteni

Immunoloogiaalase teadustöö ja praktilise arstitööga tegelevaid immunoloogia-huvilisi oli 1980-ndateks Eestis üsna suur seltskond, mistõttu minu ja mitme kolleegi eestvõttel sai asutatud Eesti immunoloogide selts. Mind valiti seltsi esimeheks ja minu töökaaslasest dr Tamara Vorobjovast sai seltsi sekretär. 1980-ndate lõpuaastaist alates käis seltsil külas rohkesti immunolooge välismaalt. Seltsi liikmed ja kolleegid minu laborist viibisid lühematel ja pikematel erialastel täiendustel väljaspool Eestit. Tartut külastas ka dr Ian Mackay koos abikaasaga. Ma ei saanud jätta neile tutvustamata meie Lõuna-Eesti maakodu suitsusauna



Joonis 11. Professor Ian Mackayga tema 80. sünnipäevale pühendatud sümposioonil Melbourne'is (WEHI 2002). Foto: erakogu

¹⁹ <https://www.hedimed.eu/>

mõnused. Muidugi pidas ta ka suurepärase loengu. Taas külastades Melbourne'i tema 80. sünnipäevale pühendatud konverentsil (joonis 11), veendusin veel kord, millist erksa vaimuga teadlast oli mul õnn tunda, jõulukaarte vahetada ja koos töötada. Ikka olen tema õpetusi oma noortele kolleegidele jaganud. Neist üks kõlas: „Kui oled artikli käsikirja kirjutamisel jõudnud kümnenda versioonini, siis oled alles artikli kirjutamise algetapis.“

2001. aastal lõime Eesti immunoloogide seltsi ja Eesti allergoloogide seltsi baasil ühise Eesti immunoloogide ja allergoloogide seltsi. Selts kuulub Euroopa immunoloogiaseltside föderatsiooni (European Federation of Immunological Societies, EFIS). Mõned viimased aastad on mul olnud au seda üle-euroopalist organisatsiooni esindada Euroopa arstiteaduslikke seltse ühendavas organisatsioonis BioMed Alliance in Europe. Seal on mu lisaülesandeks osalemine diagnostika rakkerühmas (In Vitro Diagnostics Task Force). Lisaks olen ka selle föderatsiooni hariduse rakkerühma (EFIS Task Force Education) liige, mis on pärast aastatepikkust vaheaega jätkuks mu varasemale tööle immunoloogia seltside rahvusvahelise liidu (International Union of Immunological Societies) hariduskomitees. Tollane tegevus lõi soodsa pinnase regulaarsete rahvusvaheliste täiendkursuste ja suvekoolide organiseerimisele, mis on brändinime ABC (Autoimmunity: Basic and Clinical; autoimmuunsus alus- ja kliinilise distsipliinina) all jätkunud alates 1994. aastast nii Eesti immunoloogide (ja allergoloogide) seltsi kui ka mitmete rahvusvaheliste organisatsioonide ja Tartu ülikooli toel (joonis 12).



Joonis 12. Professor Sirpa Jalkanen ABC kursustel ettekannet esitamas (Tartu, 2007). Foto: erakogu



Joonis 13. ALLEA teaduse ja eetika töögrupp Barcelonas (2014). Foto: erakogu

Aastate jooksul on mul olnud võimalus osa võtta mitmete teiste rahvusvaheliste organisatsioonide tegevusest. Neist üks olulisemaid on kindlasti osalemine teaduse ja eetika töörühmis Euroopa teaduste akadeemiade föderatsiooni European Federation of Academies of Sciences and Humanities (All European Academies, ALLEA) juures (joonis 13). Selles töörühmis on viimastel aastatel olnud lisaks teaduseetika küsimustele ja Euroopa teaduse eetikakoodeksi 2017. ja 2023. aasta täiendatud versiooni²⁰ väljatöötamisele ka sellised teaduspoliitika kesksed küsimused nagu teaduse evalveerimine, avatud teadus jm.

Lõpetuseks

„Tee tekib käies,“ nii kirjeldab Arne Naess oma tööd kolleeg Per Ingvar Haukelandiga raamatu „Elufilosoofia“ (Naess, 2023) valmimisel. Samamoodi võiks oma arengut esitleda paljud teadlased ja teisedki oma valdkonnale pühendunud inimesed. Teadlased eriti, sest pühendumus oma uurimisvaldkonnale aitab noorena alustatud teed vanemas eas paremini tunnetada ja ka läbida ning teelt kõrvalekalded on enamasti välistatud. Kuid juhtub ka neid. Siis võib sattuda teeharule, mis viib ootamatu sihtpunktini. Nii on juhtunud ka minuga. See kõik on toimunud kaaslaste toel, kellest ainult väike osa sai mainitud eelnenud tekstis, kuid kellele kõigile olen ülimalt tänulik (joonis 14). Selle kinnituseks on üle 250

²⁰ ALLEA (2023) Euroopa teaduse eetikakoodeksi 2023 täiendatud versioon (eesti keeles). Tallinn. <https://doi.org/10.26356/ECOC-Estonian>

teadusartikli, millest vaid vähesed on valminud minu ainuautorluses. Samuti 19 doktori- ja 12 magistritööd, mitmed üliõpilaste uuringud, konverentsiettekanded. Muidugi suur-suur tänu minu vanematele, radioloogist vend Rainerile ja minu perele, kus Oivi, Kristjan ning kaksikutest tütred Katariina ja Eliise on mind alati toetanud minu ettevõtmistes.



Joonis 14. Minu kaastöölised Tartu ülikooli bio- ja siirdemediitsiini instituudi immunoloogia osakonnast 2022. aastal (puudub osa tudengitest, residentidest ja pildistamise hetkel haiglas töötanud kolleegidest). Esimeses reas vasakult: spetsialist Kaja Metsküla, MD; professor Raivo Uibo, MD; immunoloogia teadur Aili Tagoma, PhD; immunoloogia kaasprofessor Tamara Vorobjova, MD. Teises reas: Marina Šunina, PhD; Celeste Peterson, MSc; immunoloogia kaasprofessor Alar Aints, MD; spetsialist Kristi Alnek, MSc; koordinaator Eva Mõtte; üliõpilane Brita Laht; spetsialist Maire Mandel; immunoloogia kaasprofessor Meeme Utt; immunoloogia lektor Koit Reimand, MD; spetsialist Helis Janson, MSc; resident Diana Denirbacak, MD; immunoloogia nooremteadur Anu Bärenson, MD; immunoloogilise nanotehnoloogia kaasprofessor Ivo Laidmäe. Foto: erakogu

VIITED

Couzin-Frankel, J. 2024. Efforts to screen kids for type 1 diabetes multiply. *Science*, 383(6688), 1164–1165, <https://doi.org/10.1126/science.z5yt6lw>

Naess, A. 2023. *Elufilosoofia*. Ilmamaa, Tartu.

Uibo, R., Lernmark, A. 2008. GAD65 autoimmunity-clinical studies. *Advances in Immunology*, 100, 39–78, [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(08\)00803-1](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(08)00803-1)

Uibo, R., Mackay, I. R., Rowley, M., Humphries, P., Armstrong, J. M., McNeilage, J. 1990. Inhibition of enzyme function by human autoantibodies to an autoantigen pyruvate dehydrogenase E2: different epitope for spontaneous human and induced rabbit autoantibodies. *Clinical and Experimental Immunology*, 80(1), 19–24, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1990.tb06435.x>

OLULISEMAD PUBLIKATSIOONID

1. Alnek, K., Kisand, K., Heilman, K., Peet, A., Varik, K., Uibo, R. 2015. Increased blood levels of growth factors, proinflammatory cytokines, and Th17 cytokines in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *PLoS One*, 10(12), e0142976, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142976>
2. Bonroy, C., Vercammen, M., Fierz, W., Andrade, L. E. C., Van Hoovels, L., Infantino, M., Fritzler, M. J., Bogdanos, D., Kozmar, A., Nespola, B., Broeders, S., Patel, D., Herold, M., Zheng, B., Chan, Y. E. T., Uibo, R., Haapala, A. M., Musset, L., Sack, U., Nagy, G., Sundic, T., Fischer, K., Rego de Sousa, M. J., Vargas, M.L., Eriksson, C., Heijnen, I., Garcia-De La Torre, I., Carballo, O. G., Satoh, M., Kim, K. H., Chan, E. K. L., Damoiseaux, J., Lopez-Hoyos, M., Bossuyt, X.; European Federation of Laboratory Medicine (EFLM) Working Group “Autoimmunity Testing”, the European Autoimmune Standardization Initiative (EASI) and International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns (ICAP). 2023. Detection of antinuclear antibodies: recommendations from EFLM, EASI and ICAP. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 61(7), 1167–1198, <https://doi.org/10.1515/cclm-2023-0209>
3. Borchers, A. T., Uibo, R., Gershwin, M. E. 2010. The geoepidemiology of type 1 diabetes. *Autoimmunity reviews*, 9(5), A355–A365, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.12.003>
4. Haller-Kikkatalo, K., Uibo, R. 2016. Clinical recommendations for the use of islet cell autoantibodies to distinguish autoimmune and non-autoimmune gestational diabetes. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 50(1), 23–33, <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8461-8>
5. Hyytinen, M., Savilahti, E., Virtanen, S. M., Härkönen, T., Ilonen, J., Luopajarvi, K., Uibo, R., Vaarala, O., Åkeblom, H. K., Knip, M., The

- FINNISH TRIGR PILOT STUDY GROUP. 2017. Avoidance of cow's milk-based formula for infants with HLA risk alleles for autoimmunity does not reduce development of celiac disease in childhood. *Gastroenterology*, 153(4), 961-970, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.049>
6. Krohn, K., Uibo, R., Aavik, E., Peterson, P., Savilahti, K. 1992. Identification by molecular cloning of an autoantigen associated with Addison's disease as steroid 17 α -hydroxylase. *Lancet*, 339(8796), 770-773, [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91894-e](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91894-e)
 7. Laidmäe, I., McCormick, M. E., Herod, J. H., Pastore, J. J., Salum, T., Sawyer, E. S., Janmey, P., Uibo, R. 2006. Stability, sterility, coagulation, and immunological studies of salmon coagulation proteins with potential use of mammalian wound healing and cell engineering. *Biomaterials*, 27(34), 5771-5779, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.07.035>
 8. Mustonen, N., Siljander, H., Peet, A., Tillmann, V., Härkönen, T., Niemelä, O., Uibo, R., Ilonen, J., Knip, M., DIABIMMUNE Study Group. 2020. Coeliac disease and HLA-conferred susceptibility to autoimmunity are associated with IgE sensitization in young children. *Allergy*, 75(3), 692-694, <https://doi.org/10.1111/all.14055>
 9. Peet, A., Kool, P., Ilonen, J., Knip, M., Tillmann, V., DIABIMMUNE Study Group (Koski, K., Koski, M., Härkönen, T., Ryhänen, S., Hämäläinen, A. M., Ormisson, A., Ulich, V., Kuzmicheva, E., Mokurov, S., Markova, S., Pylova, S., Isakova, M., Shakurova, E., Petrov, V., Dorshakova, N. V., Karapetyan, T., Varlamova, T., Kiviniemi, M., Alnek, K., Janson, H., Uibo, R., Salum, T., von Mutius, E., Weber, J., Ahlfors, H., Kallionpää, H., Laajala, E., Lahesmaa, R., Lähdesmäki, H., Moulder, R., Nieminen, J., Ruohtula, T., Vaarala, O., Honkanen, H., Hyöty, H., Kondrashova, A., Oikarinen, S., Harmsen, H. J., De Goffau, M. C., Welling, G., Alahuhta, K., Virtanen, S. M.) 2012. Birth weight in newborn infants with different diabetes-associated HLA genotypes in three neighboring countries: Finland, Estonia and Russian Karelia. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 28(5), 455-461, <https://doi.org/10.1002/dmrr.2303>
 10. Peterson, P., Uibo, R., Kämpe, O. 2006. Polyendocrine syndromes. – Rose, N., Mackay, I. (eds.). *The Autoimmune Diseases*. Academic Press, 515-526.
 11. Prangli, A. L., Utt, M., Talja, I., Sepp, E., Mikelsaar, M., Rajasalu, T., Uibo, O., Tillmann, V., Uibo, R. 2010. Antigenic proteins of *Lactobacillus acidophilus* that are recognised by serum IgG antibodies in children with type 1 diabetes and coeliac disease. *Pediatric Allergy and Immunology*, 21(4 Pt 2), e772-779, <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00904.x>
 12. Tagoma, A., Alnek, K., Kirss, A., Uibo, R., Haller-Kikkatalo, K. 2018.

MicroRNA profiling of second trimester maternal plasma shows upregulation of miR-195-5p in patients with gestational diabetes. *Gene*, 672, 137–142, <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.06.004>

13. Tagoma, A., Haller-Kikkatalo, K., Roos, K., Oras, A., Kirss, A., Ilonen, J., Uibo, R. 2019. Interleukin-7, T helper 1 and regulatory T-cell activity-related cytokines are increased during the second trimester of healthy pregnancy compared to non-pregnant women. *American Journal of Reproductive Immunology*, 82(6), e13188, <https://doi.org/10.1111/aji.13188>
14. Uibo, R. M., Krohn, K. J. 1984. Demonstration of gastrin cell autoantibodies in antral gastritis with avidin-biotin complex antibody technique. *Clinical and Experimental Immunology*, 8(2), 341–347.
15. Uibo, R., Lernmark, A. 2008. GAD65 autoimmunity-clinical studies. *Advances in Immunology*, 100, 39–78, [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(08\)00803-1](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(08)00803-1)
16. Uibo, R., Mackay, I. R., Rowley, M., Humphries, P., Armstrong, J. M., McNeilage, J. 1990. Inhibition of enzyme function by human autoantibodies to an autoantigen pyruvate dehydrogenase E2: different epitope for spontaneous human and induced rabbit autoantibodies. *Clinical and Experimental Immunology*, 80(1), 19–24, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1990.tb06435.x>
17. Uibo, R., Panarina, M., Teesalu, K., Talja, I., Sepp, E., Utt, M., Mikelsaar, M., Heilman, K., Uibo, O., Vorobjova, T. 2011. Celiac disease in patients with type 1 diabetes: A condition with distinct changes in intestinal immunity? *Cellular & Molecular Immunology*, 8(2), 150–156, <https://doi.org/10.1038/cmi.2010.66>
18. Uibo, R., Perheentupa, J., Ovod, V., Krohn, K. 1994. Characterization of adrenal autoantigens recognized by sera from patients with autoimmune polyglandular syndrome (APS) type I. *Journal of Autoimmunity*, 7(3), 399–411, <https://doi.org/10.1006/jaut.1994.1029>
19. Uibo, R., Tian, Z., Gershwin, M. 2011. Celiac disease: a model disease for gene-environment interaction. *Cellular & Molecular Immunology*, 8(2), 93–95, <https://doi.org/10.1038/cmi.2010.62>
20. Vatanen, T., Kostic, A. D., d’Hennezel, E., Sijander, H., Franzosa, E. A., Yassour, M., Kolde, R., Vlamakis, H., Arhur, T. D., Hämäläinen, A. M., Peet, A., Tillmann, V., Uibo, R., Mokurov, S., Dorshakova, N., Ilonen, J., Virtanen, S. M., Szabo, S. J., Porter, J., Lähdesmäki, H., Huttenhower, C., Gevers, D., Cullen, T. W., Knip, M., DIABIMMUNE Study Group, Xavier, R. J. 2016. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans. *Cell*, 165(6), 842–853, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.007>
21. Vatanen, T., Plichta, D., Somani, J., Münch, P., Arthur, T., Hall, A., Rudolf, S.,

Oakeley, E., Ke, X., Young, R., Haiser, H., Kolde, R., Yassour, M., Luopajarvi, K., Siljander, H., Virtanen, S., Ilonen, J., Uibo, R., Tillman, V., Mokurov, S., Dorshakova, N., Porter, J., McHardy, A., Lähdesmäki, H., Vlamakis, H., Huttenhower, C., Knip, M., Xavier, R. 2019. Genomic variation and strain-specific functional adaptation the human gut microbiome during early life. *Nature Microbiology*, 4(3), 470–479, <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0393-x>

ÕPIKUD JA KÄSIRAAMATUD

1. Kisand, K., Peterson, P., Uibo, R. 2023. Immuunsus. – Maimets, T., Kuuse, S. (toim). *Rakubioloogia*. Tartu Ülikooli Kirjastus (e-õpik 2018).
2. Saks, K., Maimets, T., Tamm, R., Uibo, R., Pääsuke, M., Tulviste, T., Soots, A., Sakkeus, L., Tambaum, T., Medar, M., Tulva, T., Murov, A. 2016. *Gerontoloogia*. Tartu Ülikooli Kirjastus.
3. Uibo, R., Kisand, K., Peterson, P., Reimand, K. 2015. *Immunoloogia. Õpik kõrgkoolidele*. Tartu Ülikooli Kirjastus.

Raivo Uibo

Sündinud 21. detsembril 1948 Tartus

1967 Tartu 5. keskkool (Tamme gümnaasium)

1973 Tartu riiklik ülikool, arst

1978 Tartu riiklik ülikool, arstiteaduste kandidaat (sisehaigused)

1985 Tartu riiklik ülikool, vanemteadur (immunoloogia-allergoloogia)

1990 Tampere ülikool, meditsiini ja kirurgia doktor

1993 Tampere ülikool, dotsent

2003 Eesti teaduste akadeemia liige

1973–1975 Tartu riikliku ülikooli meditsiini kesklaboratooriumi vanemlaborant; 1975–1979 samas nooremteadur; 1979–1992 Tartu riikliku ülikooli / Tartu ülikooli üld- ja molekulaarpatoloogia instituudi immunoloogia labori juhataja; 1992–2012 Tartu ülikooli üld- ja molekulaarpatoloogia instituudi immunoloogia korraline professor (sh 2002–2007 Tartu ülikooli molekulaarse ja kliinilise meditsiini tippkeskuse (2003–2005 Euroopa Liidu Kesk- ja Ida-Euroopa teaduse tippkeskuse) juhataja ja 2008. aastal külalisprofessor Lundi ülikoolis); 2012–2014 Tartu ülikooli biomeditsiini instituudi immunoloogia korraline professor; 2014 Tartu ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudi immunoloogia osakonna juhataja, immunoloogia korraline professor.

Tunnustus

- 1995 Eesti Vabariigi teaduspreemia, nn riigi teaduspreemia epidemioloogilise populatsiooni juhuslikul valikul põhineva meditsiinialase uurimuse „*Helicobacter pylori* infektsiooni sagedus Eestis“ eest – kollektiivi liikmena
- 1999 Eesti Vabariigi teaduspreemia, arstiteaduse aastapreemia uurimuse „Autoimmuunhaiguste tekkemehhanismid ja immunodiagnostika“ eest
- 2001 Eesti Punase Risti III klassi teenetemärk
- 2008 Tartu ülikooli väike medal
- 2008 Henry Kunkel Society liige (Rockefelleri ülikool, USA)
- 2010 Scandinavian Society for Immunology auliige
- 2013 Tartu ülikooli suur medal
- 2022 Eesti inimesegeneetika ühingu elutööpreemia
- 2022 Tartu ülikooli arstiteaduskonna medal
- 2024 Eesti Vabariigi teaduspreemia pikaajalise tulemusliku teadus- ja arendustöö eest